

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aciclovir Olikla 250 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg acikloviru (ve formě sodné soli acikloviru).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 26 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH po rekonstituci a naředění 9,7–11,7 osmolalita v rozmezí 0,154–0,335 osmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aciclovir Olikla je indikován:

- k léčbě a profylaxi infekcí vyvolaných *herpes simplex virem*
 - u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně,
 - jako indukční terapie akutní leukemie v remisi.
- k léčbě
 - primární a rekurentní infekce *varicella zoster virem* u imunokompromitovaných pacientů,
 - závažného pásového oparu (opakující se infekce *varicella zoster virem*) u pacientů s normální imunitní odpovědí,
 - závažné genitální herpetické infekce,
 - encefalitidy způsobené *herpes simplex virem*,
 - herpes neonatorum.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doba trvání terapie

U pacientů s encefalitidou způsobenou *herpes simplex virem* je délka léčby přípravkem Aciclovir Olikla 10 dní. Léčba herpetické infekce u novorozenců přípravkem Aciclovir Olikla trvá obvykle 14–21 dní.

U pacientů s jinými infekcemi *herpes simplex virem* a u pacientů s infekcí *herpes zoster virem* trvá léčba přípravkem Aciclovir Olikla obvykle 5 dní. Trvání léčby u těchto pacientů však závisí na stavu pacienta a reakci na terapii.

Doba profylaktického intravenózního podávání acikloviru je určena dobou trvání rizikového období.

Dávkování u dospělých a dospívajících > 12 let

U pacientů s infekcí *herpes simplex virem* (s normální nebo nedostatečnou imunitní odpovědí) a u pacientů s infekcemi *varicella zoster virem* (s normální imunitní odpovědí) je dávka přípravku Aciclovir Olikla 5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dospělých pacientů s normální funkcí ledvin.

U imunokompromitovaných pacientů s infekcí *varicella zoster virem* a u pacientů s herpetickou encefalitidou je dávkování přípravku Aciclovir Olikla 10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dospělých pacientů s normální funkcí ledvin.

Dávkování u novorozenců, kojenců a dětí ve věku ≤ 12 let

Dávku přípravku Aciclovir Olikla lze vypočítat na základě tělesné hmotnosti.

U dětí s infekcí *herpes simplex virem* (s normální nebo nedostatečnou imunitní odpovědí) a u dětí s infekcemi *varicella zoster virem* (s normální imunitní odpovědí) je dávka přípravku Aciclovir Olikla 10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dětí s normální funkcí ledvin.

U imunokompromitovaných dětí s infekcí *varicella zoster virem* a u dětí s herpetickou encefalitidou je dávkování přípravku Aciclovir Olikla 20 mg/kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin u dětí s normální funkcí ledvin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávkování acikloviru upravit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Doporučené dávkovací schéma při léčbě známého nebo suspektního onemocnění herpes neonatorum je 20 mg/kg tělesné hmotnosti přípravku Aciclovir Olikla každých 8 hodin po dobu 21 dní v případě diseminovaného onemocnění a infekce centrálního nervového systému nebo po dobu 14 dní, pokud je onemocnění omezeno na kůži a sliznice. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávkování upravit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Dávkování u starších pacientů (nad 65 let)

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost poruchy funkce ledvin u starších osob a podle toho je třeba upravit dávkování (viz Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Při podávání přípravku Aciclovir Olikla pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože aciklovir se vylučuje ledvinami. Je nutné udržovat dostatečnou hydrataci.

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se provádí na základě clearance kreatininu uváděné v ml/min u dospělých a dospívajících a v ml/min/1,73 m² u dětí ve věku do 12 let. Je doporučena následující úprava dávkování:

Tabulka 1: Doporučená úprava dávkování u dospělých a dospívajících starších 12 let s poruchou funkce ledvin při léčbě infekcí *herpes simplex virem* nebo *varicella zoster virem*

Clearance kreatininu	Dávkování při infekci <i>herpes simplex virem</i> nebo <i>varicella zoster virem</i>	Dávkování u encefalitidy vyvolané <i>herpes simplex virem</i> nebo u imunokompromitovaných pacientů s infekcí <i>varicella zoster virem</i>
25–50 ml/min	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin	10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin

10–25 ml/min	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin	10 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin
0–10 ml/min	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin
Hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin po dialýze	5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin po dialýze

U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není úprava dávky nutná.

Tabulka 2: Doporučená úprava dávkování u novorozenců, kojenců a dětí do 12 let s poruchou funkce ledvin při léčbě infekcí *herpes simplex virem* nebo *varicella zoster virem*

Clearance kreatininu	Dávkování při infekci <i>herpes simplex virem</i> nebo <i>varicella zoster virem</i>	Dávkování u encefalitidy vyvolané <i>herpes simplex virem</i> nebo u imunokompromitovaných pacientů s infekcí <i>varicella zoster virem</i>
25–50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	20 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně
10–25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	10 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně
0–10 ml/min/1,73 m ²	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	5 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně
Hemodialyzovaní pacienti	2,5 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně po dialýze	5 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně po dialýze

U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není úprava dávky nutná.

Dávkování u obézních pacientů

U obézních pacientů, kteří dostávají aciklovir intravenózně na základě jejich skutečné tělesné hmotnosti, může být dosaženo zvýšených plazmatických koncentrací (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). U obézních pacientů, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u starších pacientů, má být proto zváženo snížení dávky.

Způsob podání

Přípravek Aciclovir Olikla se má podávat pouze pomalou intravenózní infuzí po dobu nejméně 1 hodiny.

Přípravek Aciclovir Olikla se nemá nikdy podávat jako bolusová injekce (viz také bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na aciklovir nebo na valaciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravenózní dávka může být podávána pouze infuzí po dobu jedné hodiny, aby se zabránilo srážení acikloviru v ledvinách; lék nemá být podáván jako rychlá nebo bolusová injekce.

Aciklovir se vylučuje ledvinami, proto má být u pacientů s poruchou funkce ledvin dávkování sníženo. Také u starších pacientů, u kterých je zvýšené riziko poruchy funkce ledvin, má být dávka vždy

snížena (viz bod 4.2). Tyto skupiny pacientů mají vyšší riziko vzniku neurologických nežádoucích účinků, a proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky těchto nežádoucích účinků. V hlášených případech byly tyto nežádoucí účinky obvykle reverzibilní a vymizely, jakmile byla léčba aciklovirem ukončena (viz bod 4.8).

U pacientů léčených přípravkem Aciclovir Olikla musí být zajištěna adekvátní hydratace. Zvláštní pozornost má být věnována také renálním funkcím u pacientů, kteří jsou léčeni vysokými dávkami přípravku Aciclovir Olikla, například kvůli herpetické encefalitidě, zejména u pacientů, kteří jsou dehydratováni nebo mají sníženou renální funkci.

Riziko vzniku poruchy funkce ledvin se zvyšuje s podáním jiných nefrotoxických léků. Opatrnosti je zapotřebí, pokud je aciklovir podáván intravenózně s jinými nefrotoxickými léky.

Prodloužené nebo opakované cykly léčby aciklovirem u těžce imunokompromitovaných pacientů mohou vést k selekci virů se sníženou citlivostí, které již nereagují na léčbu aciklovirem (viz bod 5.1).

Tento roztok nesmí být podáván perorálně.

Tento léčivý přípravek obsahuje 26 mg sodíku (cca 1,1 mmol) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá přibližně 1,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aciklovir je primárně eliminován v nezměněném stavu močovými cestami, a to tubulární sekrecí. Léčivé přípravky podávané souběžně a eliminované stejným mechanismem mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci acikloviru.

Probenecid a **cimetidin** zvyšují tímto mechanismem AUC systémově podávaného acikloviru a snižují renální clearance acikloviru. Avšak pro široký terapeutický index acikloviru není zapotřebí dávkování upravovat.

U pacientů, kterým je podáván Aciclovir Olikla, je nutná opatrnost při současném podávání s léky, které s aciklovirem při vylučování kompetují, z důvodu potenciálního zvýšení plazmatických hladin jednoho nebo obou léčiv nebo jejich metabolitů. Bylo prokázáno, že při současném podávání dochází ke zvýšení AUC systémově podávaného acikloviru a inaktivního metabolitu **mofetil-mykofenolátu**, imunosupresiva používaného u pacientů po transplantaci.

Pokud je souběžně s vysokými dávkami intravenózně podávaného acikloviru podáváno **lithium**, musí být sérová koncentrace lithia pečlivě monitorována kvůli riziku toxicity lithia.

Při podání acikloviru ve formě infuze současně s léky ovlivňujícími funkci ledvin (např. **cyklosporin**, **takrolimus**) se vyžaduje opatrnost (společně s monitorováním změn renálních funkcí).

Experimentální studie s 5 subjekty mužského pohlaví ukázala, že souběžná léčba aciklovirem zvyšuje AUC celkově podávaného **theofylinu** o přibližně 50 %. Je doporučeno měřit plazmatickou koncentraci během souběžné terapie aciklovirem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o intravenózním použití acikloviru během těhotenství u lidí nejsou k dispozici. Údaje o perorálním použití během velkého počtu těhotenství neprokazují žádné nežádoucí účinky acikloviru na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. Údaje ze studií na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo, ale pravděpodobně je zanedbatelné. Není známo žádné riziko krátkodobého použití acikloviru v závažných indikacích. Použití acikloviru

během těhotenství má být zváženo pouze v případě, že očekávaný přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Aciklovir se vylučuje do mateřského mléka v malém množství, navíc při užití *per os* má nízkou biologickou dostupnost. Denní dávka, kterou může kojené dítě přijímat s mlékem, je pouze kolem 1% běžné terapeutické dávky pro kojence. Proto při krátkodobé léčbě matky nejsou u kojeného dítěte očekávány nežádoucí účinky. O dlouhodobé léčbě v období kojení nejsou dostupné údaje, proto není doporučena.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o účinku acikloviru na fertilitu u žen. Ve studii zahrnující 20 pacientů mužského pohlaví s normálním počtem spermií, kterým byl podáván perorálně aciklovir v dávkách až do 1 g denně po dobu až 6 měsíců, bylo prokázáno, že aciklovir nemá žádný klinicky významný vliv na počet spermií, jejich motilitu nebo morfologii. Viz bod 5.2.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aciklovir podávaný ve formě intravenózní infuze se obvykle podává hospitalizovaným pacientům, a proto informace týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou relevantní. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou do kategorií frekvencí výskytu zařazeny na základě odhadu. Pro většinu nežádoucích účinků nebyly k dispozici dostatečné údaje pro odhadnutí incidence. Incidence nežádoucích účinků se navíc může lišit ve svém výskytu v závislosti na indikaci.

Následující ustálená označení byla použita ke klasifikaci nežádoucích účinků podle frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: snížení hematologických ukazatelů (anémie, trombocytopenie, leukopenie).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaxe.

*Psychiatrické poruchy**

Velmi vzácné: agitovanost, zmatenost, halucinace, psychotické symptomy.

*Poruchy nervového systému**

Velmi vzácné: bolest hlavy, závratě, třes, ataxie, dysartrie, křeče, somnolence, encefalopatie, kóma.

*Výše zmíněné příznaky jsou obecně reverzibilní a obvykle jsou hlášeny u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo s jinými predisponujícími faktory (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Cévní poruchy

Časté: flebitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení.

Velmi vzácné: průjem, bolest břicha.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: reverzibilní zvýšení hladin jaterních enzymů.

Velmi vzácné: reverzibilní zvýšení hladiny bilirubinu, ikterus, hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: svědění, kopřivka, exantémy (včetně fotosenzitivní reakce).

Velmi vzácné: angioedém.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: zvýšení hladiny močoviny v krvi a koncentrace kreatininu.

U rychlého zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu se předpokládá, že souvisí s maximální koncentrací v séru a se stavem hydratace pacienta. Aby se předešlo tomuto nežádoucímu účinku, nesmí se aciklovir ve formě infuzního roztoku podat jako bolus, ale musí být podán ve formě pomalé infuze trvající více než 1 hodinu.

Velmi vzácné: porucha funkce ledvin, akutní renální selhání, bolest v oblasti ledvin.

Je nutné udržovat přiměřenou hydrataci pacienta. Poruchy ledvinových funkcí během intravenózní léčby aciklovirem se rychle upraví rehydratací pacienta nebo snížením dávek léku, případně ukončením léčby. Nicméně ve výjimečných případech může dojít k progresi do akutního renálního selhání.

Bolest v oblasti ledvin může souviset s renálním selháním a s krystalurií.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: únava, horečka, lokální zánětlivá reakce.

Při neúmyslném paravenózním podání acikloviru se může objevit závažná lokální zánětlivá reakce, která někdy vede k nekróze tkání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování během intravenózní léčby aciklovirem má za následek zvýšení hladiny kreatininu a zvýšení koncentrace močoviny v krvi a následné renální selhání. V souvislosti s předávkováním byly popsány neurologické účinky zahrnující zmatenost, halucinace, agitovanost, záchvaty křečí a kóma.

Léčba

Pacienti musejí být intenzivně monitorováni ohledně možných známek toxicity. Hemodialýza významně zvyšuje vylučování acikloviru z krve, a proto má být použita při prvních příznacích předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy.

ATC kód: J05AB01

Mechanismus účinku

Aciklovir je syntetický analog purinového nukleosidu s *in vitro* a *in vivo* inhibiční aktivitou proti lidským herpetickým virům, včetně *herpes simplex viru* (HSV) typu 1 a 2 a *varicella zoster viru* (VZV). V buněčných kulturách má aciklovir největší antivirový účinek proti HSV1, následovaný (v sestupném pořadí podle účinnosti) HSV2, VZV.

Inhibiční aktivita acikloviru proti HSV1, HSV2 a VZV je vysoce selektivní. Enzym thymidinkináza (TK) normálních, neinfikovaných buněk nevyužívá samotný aciklovir efektivně jako substrát, a proto je toxicita pro hostitelské buňky savců nízká. Avšak TK kódovaná HSV a VZV přeměňuje aciklovir na aciklovir-monofosfát, nukleosidový analog, který je dále konvertován buněčnými enzymy na difosfát a nakonec na trifosfát. Aciklovir-trifosfát interferuje s virovou DNA polymerázou a inhibuje replikaci virové DNA s výsledným ukončením řetězce a s jeho následným začleněním do virové DNA.

Rezistence

Rezistence je obvykle způsobena fenotypem s deficitem TK, byly však zaznamenány i změny ve virové TK nebo virové DNA polymeráze.

Citlivost

Dlouhodobé nebo opakované podávání acikloviru u těžce imunosuprimovaných pacientů může vést k selekci virů se sníženou citlivostí, které již nereagují na léčbu aciklovirem. *In vitro* expozice *herpes simplex viru* acikloviru může rovněž vést ke vzniku méně citlivých kmenů. Vztah mezi *in vitro* zjištěnou citlivostí izolátů HSV a klinickou odpovědí na léčbu aciklovirem není jasný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U dospělých byly hodnoty průměrné maximální plazmatické koncentrace ($C_{ss,max}$) v ustáleném stavu po jednod hodinové infuzi 2,5 mg/kg - 22,7 mikromolu (5,1 mikrogramů/ml), 5 mg/kg - 43,6 mikromolu (9,8 mikrogramů/ml), 10 mg/kg - 92 mikromolu (20,7 mikrogramů/ml) a 15 mg/kg - 105 mikromolu (23,6 mikrogramů/ml). Následující hodnoty minimální plazmatické koncentrace ($C_{ss,min}$) o 7 hodin později byly 2,2 mikromolu (0,5 mikrogramů/ml), 3,1 mikromolu (0,7 mikrogramů/ml), 10,2 mikromolu (2,3 mikrogramů/ml) a 8,8 mikromolu (2,0 mikrogramů/ml). U dětí starších 1 roku byly pozorovány podobné průměrné maximální ($C_{ss,max}$) a minimální ($C_{ss,min}$) koncentrace, když byla dávka 5 mg/kg nahrazena dávkou 250 mg/m² a dávka 10 mg/kg byla nahrazena dávkou 500 mg/m². U novorozenců (0 až 3 měsíce věku) léčených dávkou 10 mg/kg formou jednod hodinové infuze každých 8 hodin byla zaznamenána $C_{ss,max}$ 61,2 mikromolu (13,8 mikrogramů/ml) a $C_{ss,min}$ 10,1 mikromolu (2,3 mikrogramů/ml). Samostatná skupina novorozenců léčených dávkou 15 mg/kg každých 8 hodin ukázala zvýšení hladin přibližně v závislosti na dávce, s C_{max} 83,5 mikromolu (18,8 mikrogramů/ml) a C_{min} 14,1 mikromolu (3,2 mikrogramů/ml).

Distribuce

Průměrný distribuční objem 26 l ukazuje, že aciklovir je distribuován do celkové tělesné vody. Zdánlivé hodnoty po perorálním podání (V_d/F) se pohybovaly od 2,3 do 17,8 l/kg. Protože vazba na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (9 až 33 %), lékové interakce týkající se vytěsnění z vazebného místa se nepředpokládají. Koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá přibližně 50 % plazmatické koncentrace v ustáleném stavu.

Metabolismus a eliminace

Aciklovir se vylučuje převážně v nezměněné podobě ledvinami. Jediným známým metabolitem v moči je 9-karboxymethoxymethylguanin a tvoří 10–15 % dávky vyloučené močí.

Poločas acikloviru u dospělých pacientů s normální funkcí ledvin je přibližně 2,9 hodiny. Po intravenózním podání se aciklovir vylučuje převážně v nezměněné podobě ledvinami (glomerulární filtrací i tubulární exkrecí). Jediným relevantním metabolitem acikloviru je 9-karboxymethoxymethylguanin a přibližně 10–15 % podané dávky acikloviru se vylučuje močí jako tento metabolit.

U dětí ve věku 0–3 měsíce léčených aciklovirem v dávce 10 mg/kg byl plazmatický poločas 3,8 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů celková tělesná clearance klesá se zvyšujícím se věkem a je spojena se snížením clearance kreatininu, i když v terminálním plazmatickém poločasu je jen malá změna.

U pacientů s chronickým selháním ledvin byl zjištěn průměrný terminální poločas 19,5 hodiny. Průměrný poločas acikloviru během hemodialýzy byl 5,7 hodiny. Plazmatické hladiny acikloviru klesly během dialýzy přibližně o 60 %.

Obézní pacienti, kterým byly podávány intravenózně dávky acikloviru založené na celkové tělesné hmotnosti, měli vyšší maximální koncentrace než pacienti s normální tělesnou hmotností, kteří dostávali dávku založenou na celkové tělesné hmotnosti. U pacientů s morbidní obezitou (n=7), kterým byly intravenózně podávány dávky acikloviru založené na ideální tělesné hmotnosti spíše než na celkové tělesné hmotnosti, však byly maximální koncentrace o 29,3 % nižší než u pacientů s normální tělesnou hmotností, kteří dostávali dávku založenou na celkové tělesné hmotnosti. Důsledky nižších maximálních koncentrací z hlediska účinnosti nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémové podávání acikloviru ve studiích reprodukční toxicity neprokázalo žádné embryotoxické ani teratogenní účinky u králíků, potkanů ani myší. Pouze po subkutánním podání vysokých dávek, které byly pravděpodobně toxické i pro matku, byly pozorovány závažné vývojové abnormality. Jejich klinický význam není znám, ale pravděpodobně je zanedbatelný.

Pouze při podávání vysokých dávek, které výrazně převyšují terapeutické hladiny pro člověka, byly u potkanů a psů zaznamenány převážně reverzibilní účinky na spermatogenezi. Ve dvougeneračních studiích na myších však nebylo možné prokázat žádné účinky na fertilitu. U pokusných zvířat nebyly zjištěny žádné další důkazy o bezpečnostním riziku pro člověka. To vychází z údajů o bezpečnosti z farmakologických studií a údajů o toxicitě po opakovaných dávkách, genotoxicitě a karcinogenitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro infuzní roztok: 3 roky.

Po rekonstituci: Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění byla prokázána na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C pro všechny infuzní roztoky uvedené v bodě 6.6.

Z mikrobiologického hlediska však má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituce a ředění za použití infuzních roztoků jsou podrobně popsány v bodě 6.6.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná injekční lahvička ze skla třídy II s pryžovou zátkou a s hliníkovým a polypropylenovým uzávěrem.

Velikost balení

5 injekčních lahviček

10 injekčních lahviček

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Rekonstituce

Přípravek Aciclovir Olikla je nutno před použitím nejdříve rekonstituovat buď v 10 ml vody pro injekci nebo v 0,9% roztoku chloridu sodného, čímž vznikne roztok obsahující 25 mg acikloviru v 1 ml. Lahvičku je třeba jemně protřepat, dokud se její obsah úplně nerozpustí.

Rekonstituovaný roztok se jeví světle žlutý a mírně opalizující.

Po rekonstituci může být roztok acikloviru podáván infuzní pumpou.

Ředění

Rekonstituovaný prášek pro infuzní roztok lze dále ředit minimálně 50 ml kompatibilního infuzního roztoku za vzniku roztoku s koncentrací acikloviru ne vyšší než 5 mg/ml.

Požadované množství rekonstituovaného acikloviru se přidá do zvoleného infuzního roztoku, jak je doporučeno níže, a dobře se protřepe, aby došlo k adekvátnímu promíchání.

Pro děti a novorozence má být objem infuzního roztoku minimální, proto se doporučuje, aby ředění bylo v poměru: 4 ml rekonstituovaného roztoku (100 mg přípravku Aciclovir Olikla) do 20 ml infuzního roztoku.

Po rekonstituci je roztok přípravku Aciclovir Olikla kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- intravenózní infuze chloridu sodného (0,45% a 0,9%),
- intravenózní infuze chloridu sodného (0,9%) a glukózy (5%),
- intravenózní infuze složeného roztoku natrium-laktátu (Hartmannův roztok).

Aciclovir Olikla po naředění v souladu s výše uvedeným postupem poskytne koncentraci acikloviru ne větší než 0,5 %.

Aciclovir Olikla neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Rekonstituce a naředění proto mají být prováděny za aseptických podmínek těsně před použitím a jakýkoli nepoužitý roztok má být zlikvidován. Rekonstituované nebo naředěné roztoky se nemají uchovávat v chladničce.

Po rekonstituci a naředění přípravku do infuze podle návodu má roztok pH přibližně 11.

Pokud by se objevil jakýkoli viditelný zákal nebo krystalizace v roztoku před podáním infuze nebo během infuze, přípravek má být zlikvidován.

Přípravek je určen k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/774/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 2. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 7. 2025